

## ULTERIORI RICERCHE SUL METABOLISMO DELLA RETINA (\*)

ARMANDO SANTONI

SUMMARIVM. — Auctor exponit quid invenerit de retinae humanae permutatione, experimentis factis in tribus hominibus quorum retinae fere incolumes erant; quibus experimentis magna constat retinae glycolytica, anaerobica et aerobica operositas. Sequuntur conclusiones quaedam de retinae permutatione in vivo.

Le nostre conoscenze sul metabolismo della retina sono entrate in una nuova fase da quando l'impiego di nuovi e più esatti metodi di ricerca, ha permesso di mettere in luce alcune interessanti particolarità che diversificano il ricambio retinico *in vitro* da quello degli altri tessuti normali e patologici. Notevoli sono stati anche i tentativi di mettere in rapporto le particolarità metaboliche messe in luce per la retina *in vitro* con le varie fasi della sua funzione nell'organismo.

Mi piace ricordare che allo studio della questione importanti contributi hanno portato autori italiani (Lo CASCIO e coll. CALIFANO MAZZA e LENT). Partendo dalla constatazione iniziale di WARBURG che dimostrava la elevata capacità del tessuto retinico a glicolizzare, sia in ambiente anaerobico che in ambiente aerobico, CAMPOS, in base ad una vasta serie di ricerche, compiute sulla retina di vari organismi della scala animale, dimostrava come la elevata glicolisi del tessuto retinico, più che espressione di un danneggiamento portato

---

(\*) Nota presentata dall'Accademico Pontificio Gaetano Quagliariello il 19 luglio 1945.

sugli elementi costitutivi del tessuto, dovesse essere interpretata come una caratteristica metabolica fondamentale del tessuto; a CALIFANO e LENTI dobbiamo interessanti ricerche sul meccanismo della glicolisi nel tessuto retinico che sembra svolgersi con modalità differenti da quelle del tessuto muscolare: Lo CASCIO infine, in collaborazione con BORDIGA, ha messo in luce alcune particolarità del ricambio delle retine di animali munite solo di coni rispetto a quelle munite solo, o prevalentemente, di bastoncelli, giungendo alla conclusione che è possibile mettere in luce *in vitro* un comportamento metabolico dei due tipi di retine corrispondente alla differente funzione che essi hanno negli organismi viventi. Se ancora non può dirsi chiarito il significato che gli elevati valori della glicolisi aerobica, riscontrati per il tessuto retinico *in vitro*, assumono per la funzione dell'organismo, è probabile che la incapacità dei prodotti di scissione del glucosio, formati nel corso della glicolisi retinica, a rientrare nel ciclo ossidativo, sia in rapporto con la loro particolare natura; i processi enzimatici di cui dispone il tessuto non troverebbero, in altri termini, nei prodotti terminali o intermedi della scissione dei carboidrati, substrati adatti a venire riutilizzati. Potremmo quindi spiegarci come, ad onta di un sistema ossidativo in buona efficienza, l'effetto della reazione di PASTEUR-MEYERHOF, sia nullo o scarso.

\* \* \*

Le nostre conoscenze sul metabolismo della retina umana hanno segnato un progresso dopo l'importante monografia di CAMPOS. In essa troviamo dei fatti che riguardano il metabolismo della retina umana, sia in condizioni normali, che in condizioni patologiche. L'Autore perviene alle seguenti conclusioni: Retine di occhi umani enucleati o exenterati nei quali non esistevano profonde alterazioni, hanno dimostrato che la retina umana possiede un tipo di ricambio che si avvicina molto a quella di coniglio, cioè forte respirazione:

$$Q_{O_2} = -26,5 \sim -36,4 .$$

intensa glicolisi aerobica:

$$Q_{CO_2}^{O_2} = +26 \sim +36 .$$

glicolisi anaerobica quasi eguale a quella aerobica:

$$Q_{\text{CO}_2}^{\text{N}_2} = + 26 \sim 40,4 .$$

Come risultanza di questi dati la retina umana non presenta eccessi di fermentazione, essendo anzi i valori di  $U$  fortemente negativi: il quoziente di MEYERHOF, molto basso, vicino allo 0, indica che praticamente non si ha svolgimento della reazione di PASTEUR-MEYERHOF.

Ricerche comparative eseguite ricercando il consumo di ossigeno e la glicolisi anaerobica della regione centrale (maculare o paramaculare) e di regioni periferiche della retina, hanno dimostrato che queste ultime posseggono un ricambio più elevato negli occhi con glaucoma secondario di data recente, mentre negli occhi con glaucoma assoluto di vecchia data, data la respirazione e la glicolisi anaerobica della porzione centrale sono circa di intensità doppia (glicolisi) e quadrupla (respirazione) di quella delle regioni periferiche.

Nessun altro dato esiste nella letteratura sul metabolismo della retina umana; è perciò che abbiamo ritenuto opportuno rendere noti i risultati di alcune ricerche eseguite nella Clinica Oculistica della Università di Napoli.

\* \* \*

Le retine sono state ottenute da alcuni soggetti i cui occhi si dovettero enucleare, come risulta dalle relative storie cliniche, per affezioni non strettamente oculari, quali tumori diffusi secondariamente all'orbita, o da questa dipartiti, e quindi su retine in stato di completa, o quasi completa conservazione. Le retine sono state prelevate immediatamente dopo l'avvenuta enucleazione. Ho usato il metodo di WARBURG. Circa la tecnica generale si rimanda al lavoro di CAMPOS o alla recente monografia di DEOTTO. Nei casi in esame l'esperienza, per quanto riguarda la misurazione della glicolisi aerobia, è stata allestita nel modo seguente:

Nella vaschetta di un manometro [1] si trovano cc. 3 di liquido di RINGER + 0,2% di glucosio ed una sezione di tessuto di peso  $p_1$  e nel pozzetto centrale cc. 0,2 di KOH al 10%. Nella vaschetta di un altro manometro [2] cc. 3 di liquido ed una sezione di tessuto di peso  $p_2$ , e nel pozzetto centrale cc. 0,2 di RINGER. Durante l'espe-

rienza il  $\text{CO}_2$  prodotto dalla sezione  $p_1$  viene assorbito dalla potassa ed il manometro 1 segna una diminuzione progressiva di pressione corrispondente al consumo di ossigeno. Nel manometro 2 la pressione registrata è evidentemente la risultante della somma algebrica « consumo di  $\text{O}_2$  + produzione di  $\text{CO}_2$  ». Essa, a seconda dei rapporti reciproci di questi due valori, può essere positiva, nulla o negativa.

Siano  $H^1$  la diminuzione di pressione nel manometro 1,  $H^2$  la variazione di pressione registrata nel manometro 2,  $K_{\text{O}_2}^1$ ,  $K_{\text{O}_2}^2$  e  $K_{\text{CO}_2}^2$  le costanti per l'ossigeno e per l'anidride carbonica nei due rispettivi manometri: avremo che il consumo di ossigeno  $X_{\text{O}_2}$  sarà eguale a:

$$X_{\text{O}_2} = H^1 \frac{p_2}{p_1} \cdot K_{\text{O}_2}^1$$

La diminuzione di pressione che si sarebbe verificata nel manometro 2, se questo avesse contenuto potassa ( $\text{H}_{\text{O}_2}^2$ ) sarebbe stata evidentemente:

$$H_{\text{O}_2}^2 = \frac{X_{\text{O}_2}}{K_{\text{O}_2}^2}$$

L'aumento di pressione nel manometro 2, dovuto alla produzione di anidride carbonica  $H_{\text{CO}_2}^2$  sarà eguale alla somma di  $H_{\text{O}_2}^2$  (valore assoluto: segno +) con  $H^2$  (segno - o +) cioè:

$$H_{\text{CO}_2}^2 = + H_{\text{O}_2}^2 + (H^2)$$

ed  $X_{\text{CO}_2}$  sarà calcolabile secondo la formula:

$$X_{\text{CO}_2} = H_{\text{CO}_2}^2 \cdot K_{\text{CO}_2}^2$$

ESPERIMENTO n. 1. - L. Vincenzo di anni due e mezzo, accolto in Clinica in data 10. VI. 1942. Genitori sani e viventi. Primogenito, senza altri fratelli. A 11 mesi ha sofferto disturbi intestinali: circa 3 mesi fa di un ascesso alla regione anteriore del collo.

Da circa un mese la madre ha cominciato a notare una protusione progressiva del bulbo oculare destro. Attualmente presenta in O. D. esoftalmo non molto accentuato con bulbo oculare spostato in basso ed all'esterno. Alla palpazione non si rileva nulla di particolare. Nulla agli annessi. Bulbo oculare sano, sia nel segmento anteriore che nel fondo. Esame otoiatrico: non si rileva nulla a carico dei paranasali.

Esame radiologico: non si rilevano alterazioni evidenti a carico della volta e della base del cranio.

Riaccolto in Clinica in data 28. VII. 1942 con esoftalmo notevole aumentato. Alla palpazione si avverte una massa di consistenza molle, elastica che riempie il cavo orbitario. Bulbo oculare con pupilla non reagente alla luce. All'esame oftalmoscopico papilla ottica intensamente iperemica con fenomeni di stasi incipienti.

5. VIII. 1942 operato di exenteratio orbitae a destra (prof. Lo Cascio) in narcosi cloroformica. Il tumore è di consistenza encefaloide e riempie tutto il cavo orbitario senza essere delimitato da una capsula evidente. Si riporta per esteso il protocollo dell'esperienza, anche per maggiore illustrazione del metodo seguito.

*L. Vincenzo. Anni due e mezzo.*

*Tumore encefaloide orbita sinistra. Incipiente papilla da stasi, forse cecità.*

Tempo	1 3 cc. R <sub>20</sub> Barometro	2 3 cc. R <sub>2</sub> + glucosio retina 0,2 KOH, aria	5 3 cc. R <sub>2</sub> + glucosio retina aria	7 3 cc. R <sub>20</sub> + glucosio retina 5% CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
0	179	215	185	186
10'	178 — 1	208 — 6	197 + 13	227 + 42
20'	174 — 4	297 — 7	210 + 17	262 (156) + 39
30'	171 — 3	186 — 8	227 + 20	198 + 45
40'	168 — 3	176 — 7	239 + 15	231 + 36
50'	165 — 3	165 — 8	249 + 13	261 (162) + 33
60'	164 — 1	158 — 6	260 + 12	193 + 33
		mgr. 6,68	mgr. 4,60	mgr. 5,25
		H = — 42	H = + 90	H = + 227
		KO <sub>2</sub> = 1,42	KO <sub>2</sub> = 1,34	KCO <sub>2</sub> = 1,49
		XO <sub>2</sub> = — 59,2	KCO <sub>2</sub> = 1,50	XCO <sub>2</sub> = + 338
		XO <sub>2</sub> per mgr. 4,60	HO <sub>2</sub> = — 30,5	
		— — 41	HCO <sub>2</sub> = + 120	
		QO <sub>2</sub> = — 9	XCO <sub>2</sub> = + 188	
			QCO <sub>2</sub> = + 40	QCO <sub>2</sub> <sup>N<sub>2</sub></sup> = + 64,5

R<sub>2</sub> = Ringer secondo Warburg + 2 cc. di soluzione isotonica di NaHCO<sub>3</sub>, 1,26% a 100 di Ringer.

R<sub>20</sub> = Ringer secondo Warburg + 20 cc. di soluzione isotonica di NaHCO<sub>3</sub>, 1,26% a 100 di Ringer.

ESPERIMENTO n. 2. - D. C. Antonio, anni 45. Accolto in Clinica in data 9. II. 1941. Ammalato da circa 4 mesi, ha subito già un intervento chirurgico ed ha praticato cura radioterapica. Attualmente presenta a destra: palpebra inferiore quasi completamente distrutta, palpebra superiore distrutta nei  $\frac{2}{3}$  interni; en., trambe fortemente aderenti al bulbo oculare che si esplora con difficoltà. Cornea esplorabile solo nella metà inferiore dove si presenta opaca. Visus = percezione luminosa.

Operato in data 25. II. 1941 di exenteratio orbitae. Per brevità si riportano solo i dati ottenuti per il consumo di ossigeno, la glicolisi aerobica e la glicolisi anaerobica. Sia gli esperimenti sulla glicolisi aerobica che gli esperimenti su quella anaerobica sono stati compiuti in doppia prova.

Aerobiosi		Anaerobiosi
I $Q_{O_2} = -15$	$Q_{CO_2}^{O_2} = +44$	$Q_{CO_2}^{N_2} = +43$
II » $= -11,6$	» $= +29$	» $= +38$
Media $= 13,3$	Media $= +36$	Media $= +40,50$

ESPERIMENTO n. 3. - M. Salvatore, anni 63. Accolto in Clinica in data 12. IX. 1940, ammalato da circa due anni, ha subito un intervento chirurgico ed ha praticato cure radioterapiche. Attualmente presenta O. D. vasta neoformazione ulcerata a fondo duro e sanguinante, con bordi duri ed infiltrati, che ha distrutto tutta la palpebra inferiore, ha invaso l'angolo interno, la parte mediale della palpebra superiore si estende al fornice inferiore con invasione delle porzioni anteriori del globo oculare. Questo si esplora con difficoltà. Visus = percezione della luce.

19. IX. 1940. Operato di exenteratio orbitae a destra. Sono stati studiati la respirazione col metodo diretto, separatamente sulla retina maculare e sulla retina periferica e la glicolisi anaerobica su frammenti di retina periferica. La respirazione della retina maculare riguarda esperimenti della durata di 40'.

Retina centrale $Q_{O_2}$	Retina periferica $Q_{O_2}$	I. $Q_{CO_2}^{N_2}$	II. $Q_{CO_2}^{N_2}$
per 40' $= -11,5$	per 40' $= -13,46$ per 1 h. $= -12,5$	+ 33,6	+ 32,9

Riassumendo in tabella i dati complessivamente ottenuti si ha:

N. Esperimento	$Q_{O_2}$	$Q_{CO_2}^{O_2}$	$Q_{CO_2}^{N_2}$
1	— 9	+ 40	+ 64,5
2	— 13,3	+ 40	+ 40,5
3 { Retina centrale 40'	— 11,5		+ 33,6
{ Retina periferica	— 13,4		

Qualche breve considerazione sui dati esposti. I valori ottenuti per la glicolisi aerobica e per quella anaerobica nei tre esperimenti rientrano nei limiti riscontrati da CAMPOS, e che sono stati già riportati, ove si eccettui il valore ottenuto per la glicolisi anaerobica nell'esperimento I in cui:

$$Q_{CO_2}^{N_2} = + 64,5 .$$

Non può affermarsi se tale valore superiore alla media dei valori ottenuti anche da me negli altri due casi, sia in rapporto con eventuali alterazioni intervenute nel tessuto retinico per effetto della compressione sul nervo ottico o con la giovane età del paziente e quindi con differenze legate a questo particolare momento. Alquanto più basse rispetto ai valori ottenuti da CAMPOS sono le cifre da me avute per la respirazione misurata con la modalità sopra esposta, le quali oscillano in limiti relativamente modesti. Il ricambio della retina della regione maculare, secondo l'unico esperimento riportato, sembra essere più esiguo di quello della retina periferica; il tessuto si esaurisce inoltre più rapidamente.

Al lume delle ricerche di CAMPOS e dei dati da me riportati che dimostrano come nella retina separata dall'organismo la fonte principale di energia sia sempre un metabolismo di scissione, appare difficilmente accettabile quanto viene sostenuto recentemente da WERWE e FISCHER circa il metabolismo della retina patologicamente distaccata

dall'epitelio pigmentato, come si verifica nel distacco idiopatico della retina. Gli Autori traggono le loro conclusioni dalle osservazioni compiute sul potenziale di ossido-riduzione del liquido sottoretinico. Viene ammesso che quello della retina distaccata corrisponda a quello del liquido che la bagna. Il potenziale di ossido-riduzione sarebbe basso nella retina normale, si eleverebbe nella retina distaccata per la ossidazione non più reversibile, di tutti i complessi cellulari che mantengono normalmente il ruolo delle ossido-riduzioni cellulari ossidandosi e riducendosi alternativamente, secondo una serie di reazioni accoppiate. In particolare si avrebbe l'ossidazione definitiva del fermento glicolitico con l'interruzione della glicolisi. La retina distaccata avrebbe un metabolismo prevalentemente ossidativo, con la scomparsa del distacco, la retina riaccostandosi all'epitelio pigmentato, subirebbe un processo di riduzione, si avrebbe la riattivazione del sistema glicolitico e la ripresa della visione.

Tale osservazione sarebbe anche in contrasto con la presenza del fermento glicolitico nel liquido sottoretinico già riscontrata da CONTINO e sulla cui entità quantitativa sono in corso ricerche in questa Clinica.



## BIBLIOGRAFIA

- BUMM E. und FEHRENBACH K., *Über verschiedene Wege des Zuckerabbaues im tierischen Organismus*, II, « Zeitschr. physiol. Chem. », 195, 101, 1931.
- BUMM E., *Zellstoffwechsel und Wachstum*. « Deutsche med. Woch. », 1173, 1934.
- CALIFANO L., *Ricerche sulla glicolisi della retina*, « Atti Acc. Naz. Lincei », VI, 93, 1937.
- CAMPOS R., *Ricerche sul ricambio della retina*, « Ann. di Oftalm. e Clin. Ocul. », 64, 1936.
- DEOTTO R., *Metodi manometrici*, L. Cappelli, Bologna, 1942.
- KISCH BR., *Beinflussung der Retina Atmung durch Aminosäures*, « Bioch. Zeitsch. », 244, 459, 1931.
- LENTI C., *La glicolisi nella retina*, « Arch. di scienze biol. », 25, 455, 1939.
- LO CASCIO G., *Metabolismo della retina*, « Riforma Medica », 124, 1936.
- LO CASCIO G. e BORDIGA A., *La respirazione della retina durante l'adattamento al buio*, « Atti Reale Accademia di Italia », Memorie della classe di scienze fisiche natur., vol. XIV, 505, 1943.
- POSSENTI G., *Prime ricerche sulla glicolisi retinica*, « Riv. di Patol. Speriment. », 15, 183, 1935.
- *Ricerche sul ricambio dell'acido piruvico nella retina*, « Riv. di Patol. Speriment. », 15, 229, 1935.
- SANTONI A., *Ricerche sulla struttura e sul metabolismo della retina di rana durante il processo di rigenerazione*, « Boll. di Ocul. », 18, 1939.
- *Il ricambio della retina dopo interruzione della circolazione retinica*, « Ann. di Oftalm. e Clin. Ocul. », 67, 229, 1939.
- *Ulteriori ricerche sul metabolismo della retina: metabolismo degli aminoacidi*, « Rass. Ital. Oftalm. », 9, 1940.
- *Sulla capacità del tessuto retinico di ossidare alcuni acidi grassi ed esteri metilici di acidi grassi in vitro*, « Ann. di Oftalm. e Clin. e Ocul. », 67, 1939.
- WIEWE H. J. M. et P. P. FISCHER, *Le métabolisme de la rétine décollée*, « Ann. d'Ocul. », 175, 817, 1938.
- WARBURG O., POSENER K., NEGBELIN E., *Über den Stoffwechsel der Karcinomzelle*. « Bioch. Zeitsch. », 152, 1924.
- *Über den Stoffwechsel der Tumoren*, Springer, Berlin, 1926.